Aus der Landesheilstätte Oberschlesien Ziegenhals
Chefarzt Obermedizinalrat Dr. med. habil. Rickmann

Kann die Kolloidphasenpufferung als spezifische Reaktion zur Serologischen Diagnose der Tuberkulose herangezogen werden?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau

vorgelegt von

Arnold Schroeder

Ziegenhals 1941

Dissertationsdruckerei R. Nischkowsky ⟨v. Heydebrand⟩ Breslau 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Referent: Prof. Dr. Gutzeit
Dekan: Prof. Dr. Gottron

Allgemeines zur Serologie der Tuberkulose.

Trotz der Vervollkommnung der klinischen und physikalischen Untersuchungsmethoden der Lungen ist es nicht in allen Fällen möglich, eine Tuberkulose — sei es in zweifelhaften Fällen von Lungenerkrankungen, sei es im Frühstadium der Tuberkulose — sicher festzustellen. Hier war von den serologischen Methoden ein Erfolg zu erwarten. Denn im Blut muß sich die veränderte biologische Reaktionslage des Körpers außer am Ort der primären Erkrankung am deutlichsten zeigen.

Es sind daher heute auch bereits einige brauchbare serologische Methoden zur Feststellung einer Tuberkulose mitgeteilt und ausprobiert worden. Doch ist bisher noch keine Untersuchungsmethode gefunden worden, die in einem genügend großen Prozentsatz die tuberkulöse Natur unklarer Erkrankungsfälle eindeutig anzeigt und die gleichzeitig so spezifisch ist, wie man es bei dieser Krankheit entsprechend ihrer Bedeutung verlangen muß.

Viele Schwierigkeiten stehen dieser Forderung entgegen, und daran liegt es auch, daß eine der Wassermann'schen Reaktion auf Lues gleichbedeutende, serodiagnostische Methode auf Tuberkulose noch nicht gefunden ist.

Das größte Hindernis ist in dem eigenartigen Verhalten der Immunität bei der Tuberkulose begründet. Das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern ist bei den meisten Infektionskrankheiten gleichbedeutend mit dem Bestehen einer Immunität gegen die betreffende Infektionskrankheit. Bei der Tuberkulose dagegen ist es bis heute noch nicht erwiesen, ob aus der Gegenwart tuberkulöser Antikörper auf eine Tuberkuloseimmunität geschlossen werden darf. Die Frage ist, ob der häufig hohe Antikörpertiter nach dem Überstehen einer tuberkulösen Erkrankung die Folge einer über mehrere Jahre hinaus bestehenden Antikörperbildung beim Eintreten einer aktiven Immunisierung ist. Oder weist die Anwesenheit von tuberkulösen Antikörpern nach dem Überstehen einer tuberkulösen Erkrankung noch auf die Anwesenheit von Tuberkelbazillen im Körper hin, die die Antikörperbildung unterhält?

Außerdem ist der Ausfall der serologischen Untersuchungen in den verschiedenen Phasen der Aktivität eines tuberkulösen Prozesses nicht gleich. Häufig ist der Ausfall bei Säuglingstuberkulosen, juvenilen Tuberkuloseformen, Tuberkulosen mit hämatogener Aussaat und sehr weit vorgeschrittenen Prozessen negativ, während sie bei isolierten chronischen Lungentuberkulosen und Urogenitaltuberkulosen meist positiv ist. Ebenso können auch positive Reaktionen bei solchen Krankheiten auftreten, deren Erreger dem Tuberkelbazillus biologisch ähnlich sind, z. B. bei der Lepra und der Diphtherie. Schließlich sind hier auch noch die sogenannten „Labilitäts-Reaktionen" (Heinze) zu nennen. Darunter ist zu verstehen, daß unter bestimmten physiologischen (z. B. Gravidität) und pathologischen Bedingungen das Serum gewisse Veränderungen erleidet, deren Ausdruck — um nur das Bekannteste zu nennen — erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten zugunsten der Globuline sind. Diese erhöhte Serumlabilität ist bei allen Infektionskrankheiten mehr oder weniger stark ausgeprägt und wird bei allen Krankheitsprozessen, die mit Gewebseinschmelzungen verbunden sind, beobachtet. Aus diesem Grunde ist selbstverständlich eine Erhöhung der Serumlabilität auch bei den meisten tuberkulösen Erkrankungen vorhanden.

Daraus soll nun nicht geschlossen werden, daß alle in diesem Sinne positive Ergebnisse vortäuschenden Reaktionen unbedingt auf unspezifischen Faktoren beruhen müssen. Dafür ist die Verbreitung der Tuberkulose und die Schwierigkeit, häufig auch aktive Herde klinisch zu erfassen, zu groß. Die Serodiagnostik kann aber nur dann eine klinische Bedeutung gewinnen, wenn ihr positiver Ausfall Ausdruck der Aktivität des tuberkulösen Krankheitsprozesses ist und nicht nur die einfache Tatsache eines Fortbestehens einer vielleicht vorhanden gewesenen oder einer latenten tuberkulösen Infektion anzeigt (Heine).

Die Kolloidphasenpufferung in der Reaktion nach Klinke - Hensel

Von Klinke und Hensel wurde im Jahre 1931 eine Methode angegeben, die die Kolloidlabilitätsreaktion und die Antigen-Antikörperreaktion in sich vereinigt. Es gelang ihnen, im Serum von Menschen, die an aktiver Tuberkulose erkrankt waren, bei Zusatz von Alttuberkulin bestimmte Veränderungen nachzuweisen und die Ausfällbarkeit der Globuline tyndallo-

metrisch auf Grund der Kolloidphasenpufferung zu bestimmen. Unter Kolloidphasenpufferung versteht Klinke folgendes: Setzt man einen amphoteren Kolloid (hier Globulin) H- oder OH-Ionen zu, so treten Dispersionsänderungen auf. Und zwar vereinigen sich die Kolloidanionen oder Kationen mit den H- oder OH-Ionen, werden dadurch gröber kolloidal und flocken aus. Dies gilt für die hydrophoben Kolloide. Die hydrophilen Kolloide (hier Albumin) sind auch im isoelektrischen Punkt gegen die Einwirkung von Ionen beständig und flocken nicht aus. Bei stufenweisem Zusatz von Säure zu einem Serum tritt also eine Trübung auf, die durch die Annäherung an den isoelektrischen Punkt bedingt ist. Bei weiterem Säurezusatz hellt sich das Serum wieder auf.

Diese Beziehungen zwischen Säurezusatz und Trübung — letztere gemessen mit dem Stufenphotometer — lassen sich sehr gut graphisch darstellen. Sie ergeben eine Kurve, die am isoelektrischen Punkt einen Scheitel zeigt und nach beiden Seiten mit abnehmender Trübung abfällt.

Die Methode ist folgende: 5 ccm Serum wird mit 1/50 seines Volumens, also 0,1 ccm eines Antigens versetzt und auf mindestens eine Stunde bei 37 Grad in den Brutschrank gestellt. Nachdem das Serum wieder Zimmertemperatur angenommen hat, wird es mit 1/100 seines Volumens, also 0,55 ccm einer 1,0 n-HCl zehnmal hintereinander versetzt und nach jeder Tiration photometrisch gemessen. Um das Verfahren zeitlich etwas abzukürzen, kann man, ohne daß der Kurvenverlauf sich ändert, die erste und zweite, dritte und vierte, neunte und zehnte Titration auf einmal vornehmen, indem man dann 1/50 der Säure zugibt, also 0,1 ccm. Entscheidende Werte gehen dabei nicht verloren, da die Trübung gewöhnlich erst mit dem vierten Zusatz beginnt und von der siebenten bis zehnten Titration die Kurve geradlinig verläuft. Zwischen jeder Titration bezw. photometrischen Ablesung sollen fünf Minuten vergehen. Über die zehnte Titration hinaus sind die Werte ungleichmäßig und für die Bewertung der Kurve unbrauchbar.

Diese ursprüngliche Methode ist dann insofern modifiziert worden, als L o w a g feststellte, daß die Kolloidverschiebungen bei Seren, die zur Hälfte mit Kochsalzlösung verdünnt wurden, grundsätzlich die gleichen waren wie bei unverdünnten Seren. Dadurch war es möglich, die zu entnehmende Blutmenge von 25—30 ccm auf etwa 15 ccm herabzudrücken. Bei diesen Seren erfolgte die Titration entsprechend mit 1/100 des Volumens 0,5 n-HCl. Bei Vergleichsuntersuchungen mit verdünntem und un-

verdünntem Serum hat P i e c h o t t a festgestellt, daß ein wesentliches Abweichen des Endergebnisses und der Kurven nicht bestand. In Zweifelsfällen soll aber doch immer das Ergebnis mit unverdünntem Serum ausschlaggebend sein.

Die Werte, die sich bei der Messung mit dem Stufenphotometer ergeben, trägt man in die Ordinate eines Koordinatensystems ein. Die Abszisse gibt die Werte für die jeweils zugesetzte Säuremenge an.

Eine Beschreibung des Stufenphotometers nach Pulfrich sowie des Vorganges der tyndallometrischen Messung der Seren mit diesem erübrigt sich. Beides ist ausführlich in den Arbeiten von K l i n k e, L o w a g und P i e c h o t t a angegeben.

Der Verlauf der Kurven ist im allgemeinen folgender: Sie beginnen mit einem zunächst flachen, dann steileren Anstieg bis zum Scheitel, der mit dem isoelektrischen Punkt zusammenfällt. Es folgt dann wieder ein mehr oder weniger starker Abfall im Zusammenhang mit der Aufhellung des Serums jenseits des isoelektrischen Punktes.

Nach den bisherigen Untersuchungen von K l i n k e, L o w a g und P i e c h o t t a kommt es bei den Seren Gesunder zunächst zu einem sanften Anstieg, manchmal zu einem geringen Abfall (Ausfall und Wiederauflösung von Phosphaden und Ca-Salzen) bis etwa zur vierten Säuretitration. Dann folgt ein steiler Anstieg der Kurve bis zur sechsten und siebenten Säuretitration. Hier, am Scheitelpunkt der Kurve, wendet sie, um wieder bis zur zehnten Säuretitration abzufallen. Die Kurvenhöhe ist beim Gesunden größer als beim Tuberkulösen. Außerdem ist der Kurvenabfall zwischen Scheitel und Endpunkt steil. Von diesem Kurvenabfall hängt im wesentlichen der Ausfall der Reaktion ab. Wie schon gesagt, ist er bei Gesunden größer als bei Tuberkulösen. In das Koordinatensystem eingetragen, ergibt sich folgende Beurteilung der Werte (nach K l i n k e): Im unverdünnten Serum soll der Abfall bei Gesunden 8 Teilstriche der Ordinate und mehr betragen. Ein Kurvenabfall von 6 auf weniger spricht für aktive Tuberkulose, 7 ist zweifelhaft. Bei verdünnten Seren ist die Schwankungsbreite größer. Die Werte des Kurvenabfalles liegen hier beim Gesunden bei 13 und mehr, bei aktiven tuberkulösen Prozessen bei 11 und darunter, bei 12 und 11 bei zweifelhaften Prozessen.

Um ein verwertbares Ergebnis zu erhalten, ist es erforderlich, bei der technischen Durchführung der Reaktion ganz besonders sorgfältig zu arbeiten. Das Blut zur Serumgewinnung muß mit völlig trockenen Kanülen und Spritzen nüchtern ent-

nommen sein. Die Reagensgläser zum Einstellen in den Küvettenhalter des Stufenphotometers müssen von gleicher Weite und peinlich sauber sein. Geringste Wasserbeimengen können das Blut hämolytisch machen. Hämolytische, lipämische und ikterische Seren sind für diese Reaktion völlig ungeeignet. Verschieden weite Reagensgläser oder Schmutz an diesen verändern die Konzentration der getrübten Flüssigkeit und damit die Streuungswerte.

Schließlich ist die Wahl des Antigens noch von Bedeutung. Klinke benutzte bei seinen Versuchen das Alttuberkulin (Koch). Er hatte damit nach seinem ersten Bericht kein einziges Fehlresultat, ein Jahr später sind es 94 % richtige Resultate, in einer zweiten Mitteilung stimmten 70 % mit der klinischen Diagnose überein. Ebenso verwandte Klonau das Alttuberkulin. 77 % der Reaktionen, die sie mit unverdünntem Serum anstellte, stimmten mit der klinischen Diagnose überein, bei Verwendung von verdünntem Serum waren es nur 62,85 %. Piechotta versuchte die Antigene von Neuberg — Klopstock und Witebsky — Klingenstein — Kuhn bei dieser Methode zu verwenden. 74 % der angestellten Versuche stimmten mit der klinischen Diagnose überein.

Außer von Klinke und Lowag, Klonau und Piechottta, von denen die beiden letzteren in der Landesheilstätte Ziegenhals mit dieser Methode gearbeitet haben, liegen in der Literatur keine Ergebnisse über diese am Anfang so viel versprechende Reaktion vor. Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß die bisherigen Ergebnisse die mit einigen technischen Schwierigkeiten und an das Vorhandensein eines Pulfrich'schen Stufenphotometers gebundene Methode nicht als besonders brauchbar erscheinen lassen, zumal inzwischen andere serologische Reaktionen bessere Resultate bei einfacherer Arbeitsweise gezeigt haben, wie z. B. die Meinicke - Klärungsreaktion.

In letzter Zeit hat Lüsebrink mit der Komplementbindungsreaktion auf Tuberkulose das Serum Hauttuberkulöser mit verschiedenen Antigenen untersucht. Knüchel berichtet über eine Methode, bei der mit geringen verdünnten Serummengen ebenfalls der Trübungswert mit dem Stufenphotometer gemessen wird. Beide erzielten gute Ergebnisse und messen der Serodiagnostik der Tuberkulose im Zusammenhang mit den übrigen klinischen Befunden bei weiterer Verbesserung der Methoden und Antigene eine steigende Bedeutung zu.

Piechotta kommt jedenfalls zu dem Schluß, daß die hier angewandte Methode prognostisch nicht verwertbar ist und nicht die Hoffnungen erfüllt hat, die anfangs auf sie gesetzt wurden.

Wenn an der Methode doch noch gearbeitet wurde, so geschah das aus zwei Gründen. Einmal war es wissenswert festzustellen, wie andere Antigene, die sich in letzter Zeit in der Serodiagnostik der Tuberkulose bewährt haben, sich bei dieser Methode verhalten. Sodann war zu prüfen, ob die Kolloidphasenpufferung als spezifische Reaktion zur serologischen Diagnose der Tuberkulose überhaupt herangezogen werden kann.

Serologische Untersuchungen und Kurvenbilder.

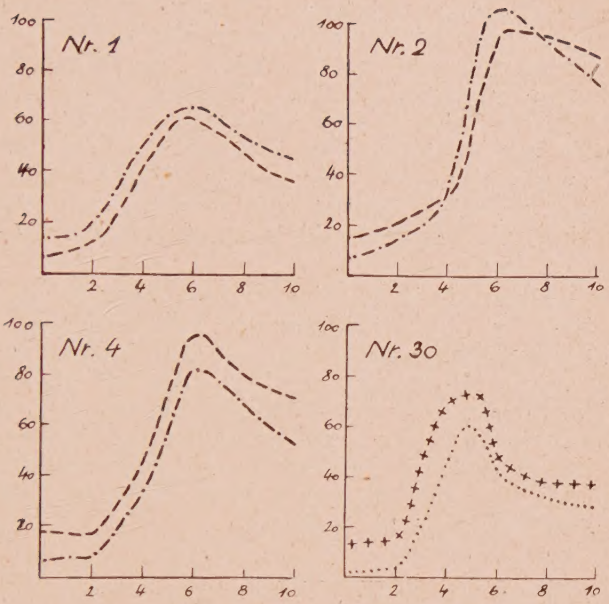
In der Landesheilstätte in Ziegenhals wurde mir Gelegenheit gegeben, diese Untersuchungen durchzuführen. Die Reaktion wurde in der vorher schon geschilderten Weise, wie sie von Klinke und Hensel angegeben ist, ausgeführt. Durch peinlich genaues Arbeiten wurde versucht, Fehlerquellen und Beeinträchtigungen der Ergebnisse auszuschalten. Als Antigene wurden benutzt: Das Alttuberkulin (Koch), das Antigen nach Witebsky — Klingenstein — Kuhn, nach Blumenthal und das Tuberkuloseantigen der Behring-Werke. Die Untersuchungen wurden mit verdünnten Seren durchgeführt. Kontrolluntersuchungen mit Nativserum wurden nur in einzelnen Fällen durchgeführt, da man nach Klinke auf diese verzichten kann.

Untersuchungen bei Gesunden.

Am Anfang der Untersuchungen standen solche bei Gesunden. Die Versuchspersonen waren Soldaten, — stammten also nicht aus der Heilstätte. Bei 41 Soldaten wurde die Reaktion, und zwar bei den meisten, mit mehreren Antigenen angestellt.

Im Folgenden sollen Kurvenbilder entsprechend der Verwendung der verschiedenen Antigene gezeigt werden.

Der Verlauf ist bei allen Kurven ungefähr der gleiche. Sie beginnen manchmal flach (Nr. 1), manchmal sogar etwas abfallend (Nr. 4) oder gleich steil ansteigend (Nr. 2). Der weitere Anstieg bis zum Scheitelpunkt, der bei der vierten bis sechsten Säuretitration liegt, ist überall ziemlich steil. Bis zur zehnten Titration erfolgt dann der Abfall. Aus den Kurven ersieht man, daß das Wesentliche, wonach die Beurteilung der Reaktion nach der positiven oder negativen Seite hin erfolgt, deutlich erkennbar ist und mindestens 12 mm beträgt. Das Überschneiden der Kurven ist nicht besonders zu bewerten. Eine Regelmäßigkeit oder Gesetzmäßigkeit ließ sich dabei nicht erkennen. Auch war kein wesentlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Antigenen oder dem Nativserum (Nr. 4) festzustellen.



Serum mit Behring - Antigen ———————————

Nativserum — — — — — — — — — — —

Serum mit Alttuberkulin —·—·—·—·—·—·—·—

Serum mit Witebsky - Antigen ·····

Serum mit Blumenthal-Antigen + + + + + + + + + + + +

Die zahlenmäßige Verteilung in der Anwendung als auch im Ergebnis stellt sich folgendermaßen dar:

Antigen	Anzahl	m. d. klin. Diagnose übereinstimmend	m. d. klin. Diagnose nicht übereinstimmend
Alttuberkulin (Koch)	28	23 = 82 %	5 = 18 %
Antigen von Witebsky	28	24 = 85 %	4 = 15 %
Antigen der Behringwerke	12	10 = 84 %	2 = 16 %
Antigen von Blumenthal	13	10 = 77 %	3 = 23 %

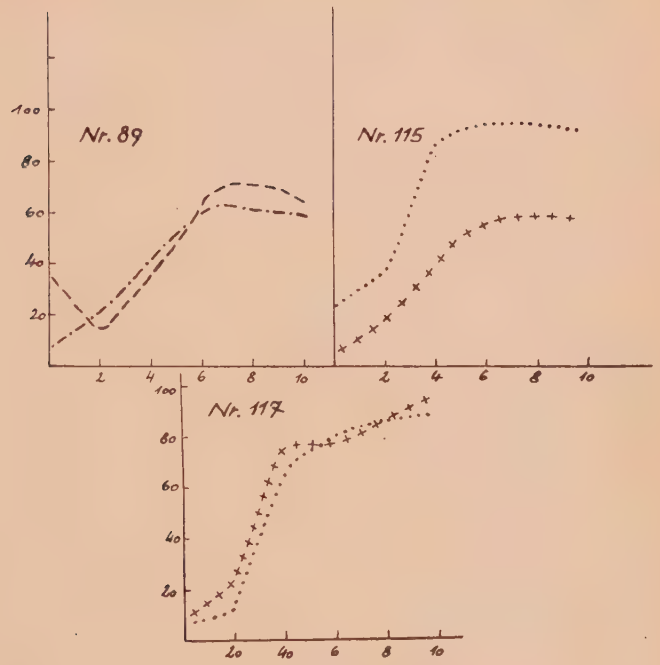
Die Untersuchungen erfolgten mit verdünntem Serum. Bei drei Reaktionen mit fraglichem Ergebnis wurde diese mit unverdünntem Serum wiederholt. Sie stimmte in allen drei Fällen dann mit dem klinischen Befund deutlich überein und war negativ. Wie die Tabelle zeigt, fiel die Reaktion in einigen Fällen positiv aus, allerdings nur in einem einzigen Fall gleichzeitig mit zwei verschiedenen Antigenen. Sonst zeigte bei der Untersuchung desselben Serum mit verschiedenen Antigenen immer nur eine von den zwei oder mehr Kurven einen Abfall bis zu 10 mm.

In allen Fällen, in denen der Verlauf einer Kurve auf das mögliche Bestehen einer Tuberkulose schließen ließ, wurden genaue Erhebungen angestellt. Es ließ sich jedoch in keinem Fall auf Grund der Anamnesen, der klinischen und physikalischen Untersuchungen ein sicherer Anhaltspunkt für das Bestehen einer Tuberkulose finden. Auch bestanden zur Zeit der Blutentnahme keine anderen Erkrankungen oder waren vorausgegangen. Es ließ sich also für den positiven Ausfall der Reaktion eine Erklärung nicht finden.

Kranke mit einer aktiven Lungentuberkulose.

Im Gegensatz zu den Kurven Gesunder fällt ganz allgemein an diesen Kurven zunächst auf, daß ein Abfall vom Scheitelpunkt nur gerade angedeutet vorhanden ist, oder daß er ganz fehlt. In der Kurve Nr. 89 ist ein Scheitelpunkt noch gerade erkennbar mit einem Abfall von 3 mm. Die anderen beiden Kurvenbilder laufen entweder in Höhe des Scheitelpunktes ohne weiteren Auf- oder Abstieg aus oder lassen einen solchen ganz vermissen und steigen bis zur letzten Titration immer noch an. Der Beginn bietet keine Besonderheiten, er ist gleich dem bei den Kurven Gesunder. Auch ist die Verlaufsform der Kurven der einzelnen Seren mit verschiedenen Antigenen untereinander nicht wesentlich anders. Im allgemeinen liegt die Kurve des mit Alttuberkulin versetzten Serum am tiefsten, die des mit dem Antigen der Behringwerke am höchsten. Diagnostische oder prognostische Schlüsse lassen sich daraus nicht ziehen.

Es erhebt sich dagegen die Frage, ob aus dem Auslaufen der Kurve — gering abfallend, wagerecht verlaufend oder bis zur letzten Titration ansteigend — diagnostische oder prognostische Schlüsse gezogen werden können. P i e c h o t t a hat diese Frage



bejaht und festgestellt, daß Kurven, die bis zum Schluß ansteigen, für eine außerordentlich hohe Aktivität der Tuberkulose sprechen. In den vorliegenden Fällen hat sich dies nicht bestätigt. Es sind sowohl bei den Gesunden als auch bei anderen Vergleichsuntersuchungen, wenn auch nur vereinzelt, so doch Kurvenbilder aufgetreten, in denen die Kurve bis zum Schluß anstieg, ohne daß ein krankhafter Lungenbefund erhoben werden konnte.

Im Folgenden werden eine statistische Zusammenstellung und einzelne für die Gesamtbeurteilung der Reaktion wertvolle Kurvenbilder gezeigt:

Antigen	ver-dünnt	unver-dünnt	m. d. klin. Diag. übereinstimmend		m. d. klin. Diag. nicht übereinst.	
Alttuberkulin	70		53	76 %	17	24 %
(Koch)		42	32	76 %	10	24 %
Witebsky -	55		42	76 %	13	24 %
Klingenstein -						
Kuhn -		21	16	76 %	5	24 %

Antigen	ver- dünnt	unver- dünnt	m. d. klin. Diag. über- einstimmend		m. d. klin. Diag. nicht übereinst.	
Blumenthal	12		9	75 %	3	25 %
		24	19	79 %	5	21 %
Behring	11		8	73 %	3	27 %
		26	21	80 %	5	20 %

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß ein wesentlicher Unterschied im Ausfall der Reaktion beim Benutzen verschiedener Antigene nicht besteht. Das Alttuberkulin, das bereits K l i n k e bei Bekanntgabe der Reaktion verwendet hat, zeigt mit 76 % positiven Reaktionen auch heute noch ein gutes Ergebnis. Auffallend ist, daß bei den Antigenen Alttuberkulin und Witebsky-Klingenstein - Kuhn sowohl bei den Reaktionen mit verdünntem Serum als auch bei denen mit unverdünntem Serum die gleiche Prozentzahl der mit der klinischen Diagnose übereinstimmenden Reaktionen aufgetreten ist. Dies ist aber sicher keine Gesetzmäßigkeit, sondern ein Zufall. Bei den beiden anderen Antigenen ist zu ersehen, daß die genauere Reaktion die mit dem unverdünnten Serum ist. 79 bezw. 80 % richtige Reaktionen würden doch deutlich für die Methode sprechen. Die Anzahl der angestellten Untersuchungen ist für diesen allgemeinen Schluß aber wohl zu gering.

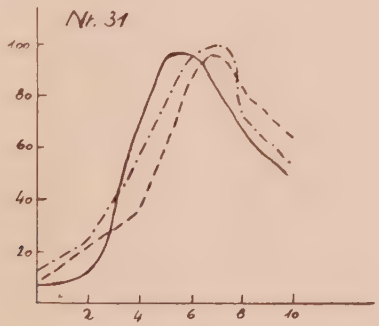
Nach dieser Tabelle stimmen also $^3/_4$ aller angestellten Untersuchungen mit der klinischen Diagnose überein. Es wurden für diese Untersuchungen nur Kranke herangezogen, bei denen eine aktive Lungentuberkulose mit positivem Sputumbefund bestand. Die Frage, ob die Reaktionen, die nicht mit der klinischen Diagnose übereinstimmen, nach immunbiologischen Gesichtspunkten erklärt werden können, muß verneint werden. Bei vereinzelten Fällen kam das Blut nicht sofort zur Verarbeitung, der negative Ausfall mag dadurch bedingt gewesen sein. Sonst konnte ich bei den anderen negativen Reaktionen keine Ursache finden.

Folgende Beispiele:

Bei der Pat. E. B., 50 Jahre alt, zeigt die Familienvorgeschichte keine nennenswerten Erkrankungen. Sie selbst ist angeblich bisher immer gesund gewesen. An Kinderkrankheiten kann sie sich nicht erinnern. Im August 1939 hatte sie eine starke Erkältung, nach deren Abklingen sie Husten und Auswurf zurückbehielt. Der Arzt stellte damals einen Bronchial-

katarrh fest. Vom September ab bemerkte sie eine deutliche Gewichtsabnahme. Nach einer neuerlichen Erkältung im Oktober wurde Sputum zur Untersuchung eingeschickt; das Ergebnis war positiv. Dann erst erfolgte eine Rö.-Durchleuchtung, bei der eine Lungenerkrankung festgestellt wurde. Das Heilverfahren wurde eingeleitet. Die Aufnahme in die Heilstätte erfolgte am 20. 12. 40. Es zeigte sich folgender Befund: Die Pat. hustete viel, hatte schleimig-eitrigen Auswurf, in dem Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden. S. R. 18 mm nach Westergreen, Hgb. 78 %, relative Lymphozytose. Die Temperatur schwankte um 37,5 Grad (Mundmessung). Lungenbefund: Rechts o. B., links geringe Schallverkürzung über dem Oberfeld. Atemgeräusch hier nicht verschärft. Infraclaviculär wenig feines Knattern. Rö.-Aufnahme: Rechts: Spitze leicht trübe. Links: Spitze und teilweise 1. I. C. R. leicht getrübt. Im 2. I. C. R. etwa pfennig-großer Ringschatten mit breiter Ableitung zum Hilus. Fleckige Zeichnung perihilär. Wolkige Trübung entlang dem Herzschatten. Mediastinum nach links verzogen. Diagnose: Aktive, offene, produktiv-exsudative Tuberkulose der linken Lunge mit Einschmelzung im Mittelfeld und Pleuraschwarte im Bereich des Unterfeldes.

Die am 23. 12. 40 angestellte Untersuchung des Serum zeigt folgendes Bild:



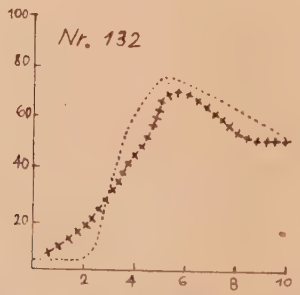
Oder: Pat. K. G., 27 Jahre alt, hat in der Familiengeschichte keine besonderen Erkrankungen anzugeben. Ihm selbst sind keine Kinderkrankheiten erinnerlich, auch sonst will er noch nie krank gewesen sein. Seit Anfang 1940 hatte er Husten und Auswurf, ging aber erst im Juli zum Arzt, der nichts feststellen konnte. Husten und Auswurf blieb trotz medikamentöser Behandlung bestehen. In dieser Zeit bemerkte er auch eine Gewichtsabnahme. Als er im Oktober erneut zum Arzt ging, wurde

er durchleuchtet, wobei eine Lungenerkrankung festgestellt wurde. Von November 40 bis Januar 41 lag er in einem Krankenhaus. Im Dezember und Januar war gelegentlich Blut im Auswurf. Bis zum 6. 5. 41 lag er dann zu Hause. Gearbeitet hat er überhaupt nicht. Am 6. 3. 41 wurde er in die Heilstätte aufgenommen. Pat. fühlte sich müde, hatte häufig Kopfschmerzen, Husten und Auswurf, in dem Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden.

S. R. 2 mm nach Westergreen, Hgb. 85 %, relative Lymphozytose, Temperatur nicht über 37 Grad (Mundmessung). Lungenbefund: Über beiden Oberfeldern Schallverkürzung. Rechts: Atemgeräusch über dem Oberfeld kaum hörbar. Hier und seitwärts über dem Mittelfeld vorwiegend mittelblasiger Katarrh mit wenig trockenen bronchitischen Geräuschen. Links: unreines Atemgeräusch über dem Oberfeld; hier feinblasige Rg. Rö.-Aufnahme: Rechts: Oberfeld homogen verschattet, infraclaviculär scharf umrandete Aufhellung. Verschattung nach unten scharf abgegrenzt. Etwas breiter Hilus, unsauber fleckige Zeichnung im Mittelfeld. Links: Spitze homogen getrübt mit fraglicher Aufhellung zentral. 1. und 2. I. C. R. von wolkigen Schatten durchsetzt mit Verbindung zum Hilus. Mediastinum nach links verzogen.

Diagnose: Offene, beiderseitige, exsudativ-produktive Tuberkulose mit Kavernenbildung im rechten Oberlappen.

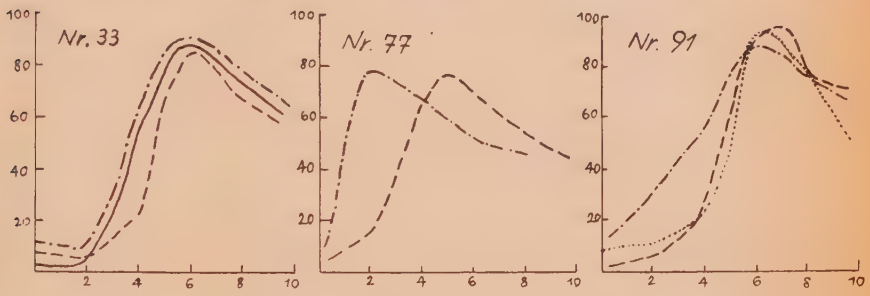
Das Kurvenbild vom 7. 3. 41:



Diese beiden Fälle sind als Beispiel für viele andere angeführt und zeigen, daß die Methode bei einer Reihe von Untersuchungen ohne erklärlichen Grund versagt. Es handelt sich bei diesen Kranken weder um ganz frische Aspirationsinfekte, bei denen noch nicht genügend Zeit zum Ausbilden von Tuberkuloseantikörpern zur Verfügung stand, noch um ausgesprochen günstig zu beurteilende oder besonders schwere Fälle, bei denen

man annehmen könnte, daß alle Antikörper an Ort und Stelle gebunden seien. Sie müssen der Methode zur Last gelegt werden, wie dies auch schon bei anderen Untersuchungen in einem gewissen Prozentsatz der Fälle geschehen ist.

Kranke mit einer inaktiven Lungentuberkulose.



Beim Anblick dieser Kurven sieht man, daß ein wesentlicher Unterschied gegenüber denen von Gesunden nicht besteht. Der Beginn und der mehr oder weniger steile Anstieg haben nichts besonders Charakteristisches. Der Abfall ist in den meisten Fällen beträchtlich, ohne daß daraus ein prognostischer oder diagnostischer Schluß gezogen werden kann. Ein allgemein flacherer Verlauf der Kurven gegenüber denen von Gesunden, den P i e c h o t t a feststellte, konnte nicht bemerkt werden.

Da die Kurven auch sämtlich von Kranken mit einer deutlich inaktiven Lungentuberkulose stammen, ist der Kurvenverlauf erklärlich mit der Feststellung von K l i n k e und H e n s e l, die besagt, daß mit dem Heilen des tuberkulösen Prozesses die Serumveränderungen relativ schnell verschwinden.

Zahlenmäßig ist das Ergebnis bei den angestellten Untersuchungen bei Kranken mit einer inaktiven Tuberkulose besser noch als bei denen mit einer aktiven Tuberkulose. Von dreißig Kurvenbildern mit verdünntem und unverdünntem Serum stimmte ohne wesentlichen Unterschied bei Benutzung der verschiedenen Antigene 26, das sind 87 %, mit der klinischen Diagnose überein.

Ebenso wie bei den Kurvenbildern von aktiv Tuberkulösen sind auch hier einige positive Reaktionen aufgetreten, die nicht erklärt werden können. Bei der Beobachtung dieser Kranken konnte eine Verschlechterung des Zustandes oder eine Reaktivierung des Prozesses bis jetzt nicht beobachtet werden. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigte Werte zwischen 1—5 mm (nach May — Westergreen).

Vergleichsuntersuchungen bei Schwangeren und nicht tuberkulös Infektionskranken.

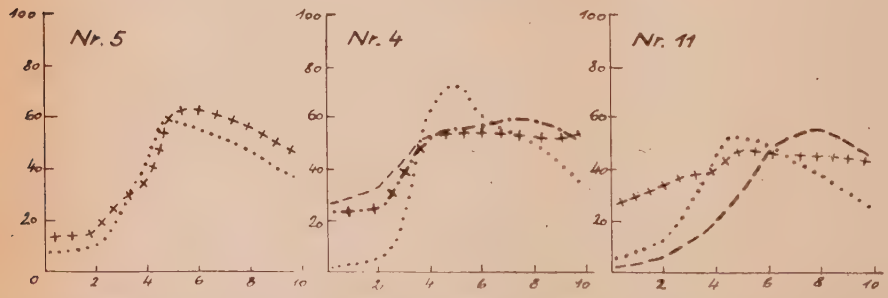
Zur Beantwortung der Frage, ob diese auf die Kolloidphasenpufferung aufgebaute Methode spezifisch ist und nur bei der Tuberkulose reagiert, wurden vergleichende Untersuchungen bei Schwangeren und nicht tuberkulös Infektionskranken durchgeführt. Das Material wurde freundlicherweise von der Landesfrauenklinik Oberschlesien in Gleiwitz und dem Krankenhaus in Teschen, sowie den Reservelazaretten Troppau und Kattowitz zur Verfügung gestellt.

Die Kranken bezw. Schwangeren wurden von vornherein so ausgesucht, daß das Bestehen einer Tuberkulose sicher ausgeschlossen werden konnte. Es sollte so verhindert werden, daß der Ausfall der Reaktion von dieser Seite irgendwie beeinflußt würde.

Gravidität.

Zunächst sollen einige Kurven von Schwangeren gezeigt werden. Entsprechend dem Krankengut einer Landesfrauenklinik stammt das Blut in allen Fällen von Schwangeren, die kurz oder wenige Wochen vor der Entbindung standen. Das in gleicher Weise wie bei den Kranken der Heilstätte behandelte Serum wurde wiederum mit den vier verschiedenen Antigenen versetzt und mit dem Stufenphotometer untersucht.

Es ergeben sich dabei folgende Kurvenbilder:



Die Kurve Nr. 5 bietet eigentlich keine Besonderheit; man kann sie in die Reihe der Gesunden eingliedern. Ein Unterschied der beiden Antigene in der Wirkung ist nicht zu bemerken. Anders in den beiden anderen Kurvenbildern, in denen die mit dem Antigen der Behringwerke versetzten Serum entsprechende Kurve einen positiven Ausfall zeigt, während die beiden anderen Kurven vom Scheitelpunkt doch soweit abfallen,

daß das Ergebnis negativ ist. Dies ist bei den meisten Kurvenbildern festzustellen. Das Antigen der Behringwerke scheint also beim Bestehen einer Schwangerschaft in den meisten Fällen einen positiven Ausfall der Reaktion zu bewirken.

Auch bei einer Kranken der Heilstätte mit einer vorwiegend produktiven Tuberkulose beider Oberlappen, bei der eine Schwangerschaft im sechsten Monat bestand, fiel bei Verwendung von Alttuberkulin, Blumenthal-Antigen und dem Antigen der Behringwerke die Reaktion, die mit dem letztgenannten Antigen angestellt wurde, positiv aus. Die Entscheidung, ob dies auf das Bestehen des tuberkulösen Prozesses oder der Schwangerschaft zurückzuführen ist, muß wohl eher zugunsten der Schwangerschaft gefällt werden, da die beiden anderen Reaktionen negativ verliefen.

Daraus kann man schließen, daß dieses Antigen nicht nur die bei der Tuberkulose bestehenden Serumveränderungen anzeigt, sondern überhaupt diejenigen bei allen sog. „Labilitätsreaktionen". Und damit scheidet das Antigen der Behringwerke für die Methode nach Klinke-Hensel aus, wenn es auch bei den Untersuchungen mit den unverdünnten Seren Tuberkulöser in 80 % der Fälle einen übereinstimmenden Ausfall der Reaktion angezeigt hat.

Die Kurvenbilder, die den Reaktionen bei Verwendung der anderen Antigene entsprechen, zeigen je einen positiven Ausfall. Eine nochmalige Nachprüfung auf das Bestehen einer Tuberkulose konnte nicht erfolgen, bei der getroffenen Auswahl kann das aber wohl sicher ausgeschlossen werden.

Die zahlenmäßige Aufstellung sieht folgendermaßen aus:

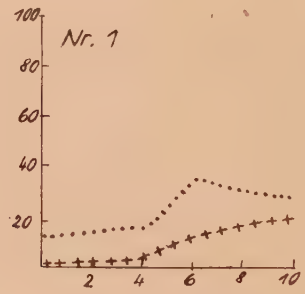
Anzahl der angestellten Untersuchungen	davon		Von diesen mit Behring - Antigen
	—	+	
31	20	11	8

Leider ist die Zahl der angestellten Untersuchungen gering. Sie genügt aber um zu erkennen, daß diese auf die Kolloidphasenpufferung aufgebaute Methode auch die Veränderungen anzeigt, die in einem Serum durch das Bestehen einer Schwangerschaft hervorgerufen werden. Ob sich das Verhältnis von positiven zu negativen Ergebnissen bei einer größeren Anzahl von Untersuchungen erheblich ändert, ist nicht wesentlich. Das Entscheidende für die Verwertung in der Serodiagnostik der Tuberkulose ist der häufige positive Ausfall, wie er hier festgestellt werden konnte.

Infektionskrankheiten.

Es sind schließlich noch Vergleichsuntersuchungen angestellt worden bei nicht tuberkulös Infektionskranken. Die Zahl ist infolge der wenigen erreichbaren Fälle auch nur gering, einige Ergebnisse sind aber doch zu verzeichnen.

Wie schon oben erwähnt, sind der Tuberkelbazillus und der Diphtheriebazillus sich biologisch ähnlich. Es war daher bei Diphtherieerkrankten ein häufiger positiver Ausfall zu erwarten. So zeigen denn auch von drei Untersuchungen zwei positive Ergebnisse.

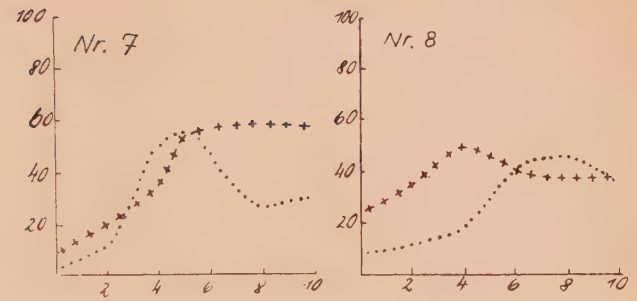


Die Kurvenbilder stammen von Seren, die mit dem Blumenthal- und dem Behring-Antigen versetzt waren. Sie zeigen beide einen auffällig flachen Verlauf. Die Blutentnahme erfolgte am 19. Krankheitstag. Der Kranke zeigte sehr starke Beläge, auf insgesamt 30 000 Einheiten Diphtherieserum trat Besserung ein. Der Rachenabstrich war bereits dreimal negativ.

In dem einen Fall, in dem die Untersuchung negativ verlief, und zwar mit Blumenthal-Antigen und dem Antigen der Behringwerke und einem Nativserum, war die Blutentnahme am 33. Krankheitstag erfolgt. Der Patient war fieberfrei, die letzten zwei Rachenabstriche negativ. Es ist also möglich, daß die Veränderungen im Serum bereits wieder verschwunden waren.

Bei zwei Kindern mit Masern, bei denen die Blutentnahme am 5. bezw. 8. Krankheitstag erfolgte, verliefen die Untersuchungen negativ. Die Kurven zeigten nichts besonders Auffälliges. Ebenso verlief die Reaktion negativ bei zwei scharlachkranken Soldaten. Bei ihnen erreichten die Kurven schon bei der vierten Säuretitration ihren Höhepunkt, um von da ab wieder abzufallen.

Schließlich ist das Blut noch untersucht worden bei zwei Kindern, bei denen die Diagnose Meningitis epidemica gestellt war.



Das Kind St., 7 Jahre alt, war mit Kopf- und Bauchschmerzen erkrankt. Am Tage der Blutentnahme (3. Krankheitstag) bestand Nackensteifigkeit und Steigerung der Bauchdeckenreflexe. Die sonstigen Reflexe waren auslösbar. Temperatur 37,3.

Die Kurve zeigt nur mit dem Antigen der Behringwerke eine positive Reaktion, mit dem Blumenthal-Antigen fällt sie bis zur achten Titration ab, um dann allerdings nochmals gering anzusteigen.

Bei dem dreijährigen Kind R. erfolgte die Blutentnahme am 18. Krankheitstag, an dem keine Nackensteifigkeit mehr bestand. Seit zwei Tagen war ein Serumexanthem vorhanden. Im Liquor waren Meningokokken nachgewiesen.

Der Verlauf dieser beiden Kurven ist voneinander verschieden und uncharakteristisch. Ein besonderer Schluß kann aus ihnen nicht gezogen werden.

Es konnte jedenfalls festgestellt werden, daß die bei verschiedenen Infektionskrankheiten bestehenden Veränderungen im Serum bei der Anwendung dieser Methode in manchen Fällen zu einem positiven Ergebnis führen.

In den Fällen, in denen bei allen Gruppen Kontrolluntersuchungen mit Nativserum angestellt wurden, konnte ein wesentlich anderer Verlauf dieser Kurven gegenüber den anderen nicht festgestellt werden. Man kann aber auf diese verzichten.

Zusammenfassung.

Die auf Grund der Kolloidphasenpufferung nach der Methode Klinke — Hensel angestellten serologischen Untersuchungen haben folgendes ergeben:

Ein wesentlicher Unterschied im Ausfall der Reaktion bei Verwendung des Alttuberkulin (Koch), Witebsky — Klingen-

stein — Kuhn-, Blumenthal- und Behring-Antigen ist nicht festzustellen. Bei den Antigenen Alttuberkulin (Koch) und Witebsky — Klingenstein — Kuhn stimmen bei der Untersuchung von Seren Kranker mit einer aktiven Lungentuberkulose 76 % mit der klinischen Diagnose überein. Bei dem Blumenthal - Antigen und dem der Behringwerke sind die Ergebnisse noch etwas besser bei unverdünnten Seren. Für die Mehrzahl der Untersuchungen, die mit der klinischen Diagnose nicht übereinstimmen, konnte eine Erklärung nicht gefunden werden.

Durch Kontrolluntersuchungen bei Schwangeren und anderen Infektionskranken (Masern, Scharlach, Diphtherie usw.) konnte festgestellt werden, daß durch diese Methode nicht nur die bei der Tuberkulose eintretenden Serumveränderungen erfaßt und nachgewiesen werden, sondern überhaupt alle, die unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen entstehen. Ganz besonders deutlich ist das der Fall bei Verwendung des Tuberkulose - Antigen der Behringwerke, so daß dieses für die Methode nicht brauchbar ist.

Prognostisch und diagnostisch kann die Methode nicht verwandt werden. Wenn die Ergebnisse auch nicht wesentlich schlechter sind als die anderer Methoden, so muß sie in der Serodiagnostik der Tuberkulose doch abgelehnt werden, da sie nicht als spezifische Reaktion auf Tuberkulose gelten kann.

Den Kolloidreaktionen kann in differentialdiagnostischer Hinsicht wohl nur selten eine besondere Bedeutung zukommen, da das Prinzip der Serumveränderungen, auf den sie beruhen, nicht als für Tuberkulose spezifisch anzusehen ist.

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Obermedizinalrat Dr. med. habil. Rickmann meinen aufrichtigen Dank zu sagen für die Anregung dieser Arbeit und die Möglichkeit, dieses Thema an der Heilstätte Ziegenhals zu bearbeiten. Ebenso danke ich den technischen Assistentinnen der Heilstätte für ihre Mithilfe bei den vorbereitenden technischen Arbeiten.

Literaturverzeichnis

Klinke und Hensel: Münch. med. Wschr. Bd. 52 Jg. 1931, „Serodiagnostik der aktiven Tuberkulose vermittels Untersuchung der Kolloidpufferung".

Klinke: Klin. Wschr. Bd. 1 Heft 7 Jg. 1933, „Erfahrungen mit der Reaktion auf aktive Tuberkulose nach Klinke-Hensel".

Klinke: Wschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 53 S. 48 Jg. 1932, „Serodiagnostik der aktiven Tuberkulose".

Klinke: Wschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 57 S. 49 Jg. 1933, „Zur serologischen Aktivitätsdiagnose der Tuberkulose vermittels Kolloidpufferung".

Weichsel: Wschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 53 S. 390 Jg. 1932, „Beitrag zum serologischen Nachweis aktiver Tuberkulose".

Urbach: Klin. Wschr. Nr. 50 Jg. 1931, „Das Stufenphotometer in der klinischen Laborationstechnik".

Lowag: Dissertation Breslau 1932, „Beitrag zur Kolloidpufferung".

Klonau: Dissertation Breslau 1935, „Beitrag zur Serodiagnostik der Lungentuberkulose auf Grund der Kolloidphasenpufferung".

Ernst: Klin. Wschr. 1934 S. 838, „Zur Serologie der Tuberkulose".

Hannes: Tuberkulose 9, S. 67, Jg. 1929, „Über den praktischen Wert serologischer Untersuchungen bei Tuberkulose".

Dahr und Scheer: Med. Welt 1936 S. 1647, „Zur Serodiagnose der Tuberkulose".

Piechotta: Diss. Breslau 1938, „Über die praktische Verwertbarkeit der Kolloidphasenpufferung in der Serodiagnostik der Tuberkulose".

Kaffka: Klin. Wschr. 1928, „Serodiagnostische Untersuchung und ihre Anwendbarkeit für die Klinik".

Klopstock: Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 63 S. 81 Jg. 1931, „Zur Serodiagnostik der Tuberkulose".

Klingenstein, Wilk: Erg. Tuberkuloseforschung V 1933, S. 123, „Betrachtungen zur Serologie der Tuberkulose".

Lüsebrink: Z. f. Tbk. Bd. 86, „Serologische Untersuchungen nach der Komplimentbindungsreaktion mit Antigenen nach Belle u. Witebsky-Kuhn-Klingenstein bei Hauttuberkulösen".

Weber: Beitr. z. Klinik d. Tbk. Bd. 96, „Der serologische Nachweis der Tuberkulose".

Heine: Klin. Wschr. 1940 Heft 48, „Die Diagnostik der Tuberkulose in ihrer Bedeutung für die Differentialdiagnose der Pneumokoniosen, insbes. der Silikose und der Lungentuberkulose".

Knüchel: Z. f. Tbk. Bd. 86, „Die Bedeutung einer neuen unspezifischen Seroreaktion für die Diagnose und Beurteilung von Tuberkulösen".

Lebenslauf

Am 3. August 1913 wurde ich als Sohn des Frauenarztes Dr. Ernst Schroeder in Königsberg (Pr.) geboren. Ich besuchte das staatliche Friedrichskollegium in Königsberg Pr. und legte dort 1933 die Reifeprüfung ab. In Tübingen begann ich das Studium der Medizin und bestand dort 1936 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester hörte ich in Königsberg Pr., Rostock und Berlin. Im Rahmen der Ausbildung zum aktiven Sanitätsunteroffizier erhielt ich in Rostock die Truppenausbildung, während der ich das 2. klinische Semester belegte. Im April 1939 bestand ich in Berlin das Staatsexamen.